Ueber das Vorkommen des Bence-Jonesschen Körpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarks und seine diagnostische Bedeutung.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und nebst den beigefügten Thesen öffentlich verteidigt

am Dienstag den 8. März 1898, Vormittags 11 Uhr

von

Dr. phil. Alexander Ellinger,

approbiertem Arzte aus Frankfurt a. M.

Opponenten:

Herr Prof. Dr. **C. Nauwerck.**

Herr Privatdozent Dr. **Rudolf Cohn.**

Königsberg i. Pr.

Druck von M. Liedtke, Vorder-Rossgarten No. 25.

1898.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0020

Herrn Geheimrat

Professor Dr. Max Jaffe

verehrungsvoll

der Verfasser.

Die Zahl der Erkrankungen, die sich allein aus einem abnormen chemischen Befund im Harn erkennen lässt, ist eine sehr geringe. Abgesehen von gewissen Vergiftungen mit körperfremden Stoffen und pathologischen Zuständen der harnbereitenden Organe selbst können wir auf Grund der Harnuntersuchung den Diabetes erschliessen und selbst mit der Stellung dieser Diagnose sagen wir über den Sitz des vorliegenden Leidens nichts aus; sie wird nur für das Handeln des Artztes bedeutungsvoll. Einzig vielleicht bei der akuten gelben Leberatrophie kann der Untersucher des Harnes, ohne den Kranken gesehen zu haben, aus den abnormen Produkten des Stoffwechsels zuweilen das erkrankte Organ bestimmen.

Nun berichtet die Litteratur von dem Vorkommen eines pathologischen Harnbestandteils, das mit Sicherheit nur in wenigen Fällen beobachtet ist, in diesen Fällen aber stets mit der Erkrankung eines bestimmten Organsystems verbunden war. Es sind sechs Fälle beschrieben, in welchen eine durch bestimmte Reaktionen charakterisierte Albumose bei anatomisch gleichartigen Krankheiten des Knochenmarks im Harn auftrat. Von dem Rosinschen Falle abgesehen, dessen Veröffentlichung erst nach der Beobachtung des hier vorliegenden erschien, war stets die klinische Diagnose einer Knochenerkrankung möglich, und der seltsame Harnbefund wurde

als ein gleichzeitiges Vorkommnis, über dessen diagnostische Bedeutung Zweifel herrschen konnten und mussten, notiert. Erst in dem Rosinschen und dem vorliegenden Falle liess die klinische Diagnose im Stich und naturgemäss drengte sich die Frage auf: dürfen wir auch umgekehrt aus dem Vorkommen dieser Albumose — des sogenannten Bence-Jonesschen Körpers — eine Erkrankung des Knochenmarks erschliessen? Die Obduktion hat für die beiden Fälle die Berechtigung des Schlusses ergeben. Ob man in dem Vorkommen des Bence-Jonesschen Körpers ein unumstössliches diagnostisches Merkmal für eine Erkrankung des Knochenmarks erblicken darf, dafür können erst weitere Beobachtungen am Kranken, wohl auch eine genauere Erforschung der Chemie des Knochenmarks und der Knochenmarkstumoren Anhaltspunkte geben. Jedenfalls beweisen die beiden Fälle, dass jener Harnbefund dem Arzte einen in der pathologischen Chemie fast einzig dastehenden Fingerzeig geben kann für die Diagnose und vielleicht auch für die Therapie. Ein Eingehen auf Einzelheiten des vorliegenden Falles scheint mir deshalb auch mehr als ein rein kasuistisches Interesse zu haben.

Krankengeschichte.

Johann Arndt, 45 Jahre alt, Besitzer.

Anamnese. 23. X. 97. Eltern an unbekannter Krankheit gestorben, Geschwister und Kinder gesund. Keine Kinderkrankheiten, überhaupt stets gesund (auch Magen und Darm). Anfang September 1897 eines Morgens heftiges

Frostgefühl, aber kein Schüttelfrost, dauert 2 bis 3 Stunden, verschwand dann; Patient fühlt sich ganz wohl. In der Nacht stellte sich starke Hitze ein mit profusem Schweissausbruch. Gegen Morgen fühlte sich Patient wieder wohl.

Seit jener Zeit fast täglich, nur ab und zu in zweitägigen Intervallen, am Vormittag mehrere Stunden anhaltender Frost, in der Nacht starkes Hitzegefühl mit Schweissausbruch. Eintritt dieser Zustände zu verschiedenen Tageszeiten.

Der Appetit wurde allmählich gering, Stuhl angehalten.

Patient fühlte sich dabei recht elend.

Sonstige Beschwerden, insbesondere Schmerzen an irgend einer Stelle des Abdomens sind nie aufgetreten.

Zur Besserung sucht Patient die Klinik auf.

Gelbfärbung der Haut, Veränderung der Urinbeschaffenheit hat er nicht bemerkt.

Potus und Lues geleugnet.

Status praesens.

23. X. 97. Grosser, kräftig gebauter Mann in mässigem Ernährungszustand. Keine Oedeme. Mässige Schwellung der rechten Submaxillardrüse.

Hauttemperatur: sehr erhöht.

Hautfarbe: blass, dabei deutlich etwas ikterisch, ebenso die Conjunctivae.

Pupillen: gleich weit, normal reagierend.

Augenhintergrund: links normal, rechts Staphyloma posticum, sonst normal.

Zunge: feucht, grau belegt.

Rachenorgane: normal.

Lungen: Percussion und Auscultation ergeben normale Verhältnisse.

Herz: Spitzenstoss an normaler Stelle. Grenzen oben VI R., rechts linker Sternalrand, links innerhalb der Mammillarlinie. — Töne: über allen Ostien neben dem ersten Ton ein kurzes systolisches Geräusch. Zweiter Ton rein, zweiter Pulmonalton nicht verstärkt.

Puls: mässig voll, mittlere Spannung, 104.

Abdomen: etwas aufgetrieben, weich, nirgends druckempfindlich, überall tympanitisch schallend.

Leber: undeutlich palpabel, nicht druckempfindlich, Dämpfung nicht vergrössert.

Milz: nicht palpabel, percutorisch nicht vergrössert,

Urin: bräunlich gelb, gelber Schaum, etwas Albumen. Gmelinsche Probe — Jodprobe schwach +.

Per rectum normaler Befund.

26. X. Abendlich Temperatursteigerungen über 40° mit Morgenremissionen bis 37°.

Patient klagt über leichte Schmerzen in der Magen- und Lebergegend. Sonst subjekt. Befinden zufriedenstellend. Icterus nicht stärker geworden. Stühle sind diarrhoisch (3 mal) gut gefärbt. In den nächsten Wochen gehen Icterus und Bilirubinurie zurück, während die Blässe sich immer steigert und Fieber und Fröste fortbestehen.

19. XI. Der Urin zeigt beim Erwärmen auf 50—60° eine starke Trübung, die sich beim Sieden fast völlig löst, (Bence-Jonesscher Körper).

3. XII. Im Urin noch der Bence-Jonessche Körper. Auf Antipyrin ist das Fieber etwas heruntergegangen. Gestern

stieg die Temperatur auf 38, 1 —. Allgemein-Befinden nicht wesentlich gebessert. Patient klagt heute über Schmerzen in den unteren Partieen beider Unterschenkel. Leichte Oedeme an den Unterschenkeln.

8. XII. Oedeme an den Beinen, speciell Unterschenkeln, und in den abhängigen Partieen des Abdomen etwas stärker geworden. Haut auffallend blass, gelbliches Colorit.

Urin: Spuren Albumen, Bence-Jonesscher Körper, tief orangerote Farbe, kein Sediment, Spuren Urobilin Patient expectoriert ein mässig reichliches, gelbes Sputum. In den hinteren unteren Partieen mässig zahlreiche, feuchte, klanglose, mittelgrossblasige Rasselgeräusche, das systolische Geräusch etwas länger und lauter geworden.

9. XII. Blut blass, geringe Poikilocytose. Hb. = 40—45 %, N. = 1_{588000} W = 8850, $\frac{N}{W}$ = 176 gleichförmige Vermehrung der Leucocytenarten. Mässig zahlreiche Normoblasten und besonders Uebergangsformen: Normoblasten mit megaloblastischem Kern. Keine typischen Megaloblasten. Wenig Blutplättchen. Keine Kernteilungsfiguren. Beiderseits streifenförmige, zum Teil zu grösseren Plaques zusammenliegende und punktförmige Retinalblutungen, besonders in der nächsten Umgebung der Papille. — In der Umgebung der rechten Papille ein kleines unregelmässiges Staphyloma posticum:

Rechts geringer Hydrothorax. Ueber beiden Lungen in den unteren Partieen hinten mässig zahlreiche, feuchte, klanglose Rasselgeräusche, besonders rechts.

Herz: status idem.

Sputum safrangelb, keine Herzfehlerzellen.

Starkes Oedem am Rumpf und den Extremitäten, besonders an den Beinen. Kleine Ergüsse in beide Kniegelenke.

Patient klagt über starke Dyspnoe. In den letzten Nächten 2,0 Sulfonal.

13. XII. Zunahme der Oedeme, leichter Hydrops beider Kniegelenke. Keine Schmerznn. Percussionsempfindlichkeit des Sternums. Geringer Ascites nnd Hydrothorax.

Urinbefund unverändert, ein sehr spärliches Sediment Schleimfäden und einige hyaline Cylinder.

Patient gegen Morgen gestorben.

Sektionsprotokoll.

(Geheimrat Prof. Dr. Neumann u. Dr. M. Askanazy.)

Kräftiger, grosser, muskulöser Mann mit gut entwickeltem Panniculus. Leicher Icterus der Haut. Am Unterschenkel leichtes Oedem, ebenso an Händen und Vorderarm. Leichtes Oedem der Bauchdecken. Aus den durchschnittenen Gefässen quillt auffallend blasses, wässeriges Blut hervor. Panniculus mehrere Centimeter dick. Bauchmuskeln ziemlich blass. In der Bauchhöhle etwa 300 ccm blassgelbe Flüssigkeit, in der grosse Klumpen gallertigen Gerinnsels sich befinden. Serosa der vorliegenden Darmteile blass und spiegelnd. Netz fettreich, Leber mit einem kleinen Teil des linken Lappen den Rippenrand überragend. Zwerchfell r. III. J. C. R., l. ebenfalls.

Nach Eröffnung des Thorax liegt der Herzbeutel vollständig vor, bedeckt von reichlichem Panniculus. Lungen retrahieren sich nur wenig, weichen stark auseinander, sind blass, frei von Adhäsionen. Grössere Flüssigkeitsergüsse in den Pleurahöhlen nicht vorhanden, dagegen liq. pericardii etwas vermehrt.

Herz bedeutend vergrössert. Starker Panniculus. Sulc. longit. läuft genau über die Herzspitze, besonders vergrössert ist der Breitendurchmesser des Herzens. Rechter Vorhof und Ventrikel stark ausgedehnt, der Inhalt besteht aus reichlichen Mengen sehr blassen flüssigen Blutes und mehreren gelben Coagula. Links Vorhof und Ventrikel nicht dilatiert. Inhalt von derselben Beschaffenheit. Muskelsubstanz fest. Hohlvene sehr stark gefüllt. Herzmuskel im ganzen von trübem Aussehen, von blassgrüner Farbe.

Am Endocard ist eine fleckige Zeichnung nur am Papillarmuskel kenntlich. Klappenapparat normal; Mitralis zart, dünn. An den Semilunarklappen der Aorta leichte Verdickungen. Fleckige und streifige Prominenzen an der Aorta.

Linke Lunge ziemlich voluminös, überall knisternd, resistent, grösstenteils blass, am basalen Rand blaurote atelektatische Teile. Ausserdem an der Basis halberbsengrosse Emphysembläschen. Aus den Haupt-Bronchi entleert sich stark schleimiger Schaum. Ausserdem lässt sich aus der Schnittfläche des Gewebes starkes Oedem herauspressen. Bronchialschleimhaut blass, rechts einige Adhaerenzen der hinteren Teile mit dem Zwerchfell und Rippenrand.

Rechte Lunge sehr gross, besonders Ober- und Mittellappen, derb anzufühlen, knisternd, blass, unterer Rand auch hier atalektatisch. Auf dem Durchschnitte derselben stark ödematöser Zustand des Gewebes, an welchem auch die Bronchien teilnehmen.

Bronchialdrüsen beiderseits mässig anthrakotisch.

In der Bauchhöhle sehr fettreiche Peritonealduplikaturen.

Milz: 18 : 11 : $5^1/_2$ cm. An der Oberfläche kleine Zöttchen und abnorme Incisur. Gewebe dunkelrot, Follikel nicht deutlich, ebenso Trabekel. Pulpa lässt sich als roter Brei leicht abstreichen.

Starke Capsula adiposa der linken Niere. Nebenniere ziemlich gross. Fibröse Kapsel löst sich leicht. Niere erscheint hinten injiciert, vorn blass. Einige cystische Bläschen. Konsistenz derb, Grösse normal. Auffallend blasse Pyramiden, ebenso Rinde blassrötlich. Keine deutliche fettige Zeichnung.

Rechte Niere etwas blutreicher in der Rinde, Pyramiden blass, ebenso Becken, Breite normal. Keine deutlichen Zeichen einer fettigen Degeneration.

Duodenum mit stark gallig gefärbtem Inhalt.

Magen mit reichlicher kaffeebrauner trüber Flüssigkeit. Schleimhaut im Fundusteil mit zahlreichen kleinen Blutungen, auch im Cardiateil und an der grossen Curvatur. Pylorusschleimhaut ziemlich blass. Im Fundus beginnende Malacie. Aus dem Duct. choledochus lässt sich ein gallig gefärbter Schleimpfropfen herauspressen.

Leber erscheint leicht vergrössert namentlich im rechten Lappen. Breite links 10 cm, rechts 20, Höhe

links 14, rechts 20, grösste Dicke rechts 11. Kapsel überall ziemlich gespannt, ziemlich durchsichtig. Konsistenz recht fest. Im Durchschnitt acinöse Zeichnung kenntlich, doch verwaschen. Centra der acinösen Bezirke etwas bräunlich.

Gallenblase ist mässig gefüllt. Inhalt dünnflüssig, dunkelbräunlich.

Urinblase füllt fast das ganze Becken aus. Urin klar, blassgelb, Wandungen normal, blass.

Dünndarm gallig gefärbter Schaum mit bräunlichen Flocken. Letztere nehmen gegen die Ileoloccalklappe zu.

In Coecum und Colon ascend. fast flüssiger diarrhoischer Inhalt, im unteren Abschnitt das Colon etwas konsistenter.

Oberer Teil des Jejunum stark gerötet und in Falten gelegt. Jejunum kaum injiciert. Peyersche Plaques markieren sich nur wenig. Dickdarmschleimhaut zeigt normale Verhältnisse.

Nach Freilegung der Innfläche des Thorax zeigt sich zunächst an einer Rippe linkerseits eine blutige subpleurale Suffusion. Bei der Abtastung der Rippen dokumentieren sich an mehreren derselben Fläche circumscripte bis haselnussgrosse Auftreibungen, die sich nach der Brusthöhle leicht vorwölben. Die Oberfläche der Auftreibungen ist meist glatt, von intakter Pleura überzogen, nur an einzelnen finden sich kleine etwa hirsekorngrosse Exostosen. Die Verdickungen liegen meist dicht neben den Knorpelknochengrenzen, einzelne auch im weiteren Verlauf des Rippenknochens. Im Bereich dieser Verdickungen ist mehrfach abnorme Beweglich-

keit (Spontanfrakturen) nachzuweisen. An den herausgelösten Rippen ist eine deutliche Vorwölbung der aufgetriebenen Stellen nach der Aussenseite des Thorax nicht zu erkennen.

Nach der Durchschneidung der ziemlich derben Knochen findet sich an der Stelle der Verdickungen ein weissliches homogenes Gewebe, welches sich über die Nachbarschaft noch etwas im Rippenmarke ausbreitet, hier und da auch die Knochenrinde durchbrochen hat. Es finden sich auch Rippen, die mit einem der Knochenbälkchen ermangelnden weissen lymphoiden Gewebe erfüllt sind, ohne dass die Rippe eine Auftreibung erfahren hat. Andere Rippen zeigen auf dem Querschnitt in eine normale Spongiosa eingelagertes, etwas blasses Markgewebe.

Auf einem durchsägten Wirbel fallen zwei kleinere weisse, auch herdförmige Einlagerungen in die sonst nicht rareficirte, mit etwas blassem Mark erfüllte Spongiosa auf.

Das Sternum wird in der Mitte durchgesägt und lässt zunächst im Manubrium einen kleinen, kirschkerngrossen, weissen, weichen Knoten erkennen, der zumeist von spongiösem Knochen eingefasst wird. Doch hat er an einer Stelle die Corticalis zerstört, und hier löst sich das verdickte, mit einer weisslichen, derben Gewebslage innen überkleidete Periost leicht von dem rauhen Knochen ab. Auch im Corpus sterni sind noch mehrere weisse oder rötlich-weisse, weiche Knoten vorhanden, eingelagert in ein Knochengewebe, dessen Maschen überall ein ganz blasses Markgewebe enthalten. Sowohl die

Knoten wie das blasse Mark röten sich beim Liegen an der Luft stärker.

Die Diploë des Schädels von gewöhnlicher Breite und hellroter Farbe. Im Sinus longit. ein succulentes Leichengerinnsel. An der Innenfläche der Dura locker festhaftende Blutflöckchen und eine dünne Fibrinschicht. Hirnsubstanz blass und feucht.

An der Retina des allein untersuchten rechten Auges zahlreiche kleinere, bis stecknadelkopfgrosse Blutungen. Von der Papille zieht ein kleiner, weisser, unregelmässig begrenzter Fleck bis in die Netzhaut hinein.

Rückenmark: Graue Degeneration der Hinterstränge.

Mikroskopische Untersuchung.*)

Fettige Degeneration einzelner quergestreifter Muskelfasern der Skelettmuskulatur. Körnig-fettige Trübung der Epithelien der Harnkanälchen. Im Mark der knotenfreien Rippenteile kernhaltige rote Blutkörperchen in unverminderter Zahl, und vielfache mit Hämosiderin erfüllte Zellen. Gefärbte Ausstrichpräparate von diesen Stellen ergeben ziemlich reichliche kernhaltige rote Blutkörperchen vom Charakter der Normoblasten, unter den farblosen Elementen kleine und grosse einkernige Zellen, die letzteren vielfach neutrophil gekörnt. Andere Granulationen sind nicht sichtbar. Ganz vereinzelt polynucleäre Zellen, spärliche Myeloplaxen. —

In der Leber mässig reichliche eisenhaltige Körnchen in den Kupfferschen Sternzellen.

*) Dieselbe verdanke ich der Güte des Herrn Privatdocent Dr. M. Askanazy, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke.

In der Niere keine Siderosis. Körnig fädige Masse in den gewundenen Harnkanälchen, ferner einzelne hyaline Cylinder in verschiedenen Röhrchen. Ein absoluter Glomerulus und ein paar lymphoide Zellhäutchen zeigen sich an der Oberfläche.

Mikroskopische Präparate wurden ferner von den Tumoren des Sternum und einiger Rippen gemacht. Die Knochen wurden in Formol und Alkohol gehärtet, mit Pikirinsäure entkalkt und nach Einbettung in Celloidin geschnitten.

Auf den meisten Stellen ist die Compacta des Knochens, wenn auch in sehr vermindertem Umfange vorhanden, überall ist das Periost erhalten. Von der Compacta springen Knochenbälkchen ins Innere vor. Die Zwischenräume zwischen diesen füllt eine auf allen Schnitten fast gleichartige Tumormasse aus. Sie besteht aus Zellen etwa von der Grösse und Gestalt der Lymphzellen, welche in ein bald mehr bald weniger deutliches, zartes Reticulum eingebettet sind, während hier und da ein reichlicheres Bindegewebsstroma mit Einlagerung der Lymphzellen in Form kleiner Herde sichtbar wird. An Gefässen ist die Tumormasse arm und Anhäufungen von roten Blutkörperchen, welche in anderen Fällen beschrieben wurden, sind auch nur spärlich auf einzelnen Schnitten zu beobachten.

Neben der starken Rareficierung der Knochensubstanz — typische Bilder von lacunärer Resorption, teilweise mit Riesenzellen, waren an einzelnen Präparaten zu sehen — findet sich auch vereinzelt Knochenneu-

bildung, so auf einem Schnitte ein typischer periostaler Osteophyt. Auch waren an peripherisch gelegenen Knochenbälkchen ein dunkler gefärbter Randsaum ohne Streifung der Grundsubstanz mit grösseren Knochenkörperchen und Zellen zu erkennen.

Bemerkenswert erschienen endlich auf dem Durchschnitt einer Rippe im Periost gelegene Wucherungen von Knorpelplatten und jungem Knochengewebe, die durch eine Brücke von Bindegewebe mit einander verbunden sind und wohl als geheilte Spontanfrakturen angesprochen werden müssen.

Auch unter dem Mikroskope liess sich, wie schon mit blossem Auge zu erkennen war, ein Ueberwuchern des lymphoiden Geschwulstgewebes durch die Lücken der Corticalis in das periostale Gewebe bezw. die Nachbarschaft verfolgen.

Anatomische Diagnose.

Multiple Lymphome (sog. Myelome) und lymphoide Infiltrate im Knochenmark der Rippen, Wirbel und dem Sternum — Milztumor; Anämie.

Fassen wir den Inhalt der Krankengeschichte noch einmal kurz zusammen: Ein seit $1^1/_2$ Monaten fiebernder Patient kommt mit geringem Icterus und Bilirubinurie, sowie unbedeutender Albuminurie in die Klinik. Bilirubinurie und Icterus gehen zurück, während der Patient blässer und schwächer wird; das Fieber dauert an.

Nach vier Wochen wird zum erstenmal im Harn der Bence-Jonessche Körper gefunden. Vierzehn Tage später tritt deutlich das klinische Bild einer progressiven

Anämie hervor mit Auftreten von hämorrhagischem Sputum, Haut-, Höhlen- und Gelenkshydrops und Retinalblutungen. Im Blute sind die roten Blutscheiben stark vermindert, ohne dass sonst der für die perniciöse Anämie nach den Ehrlichschen Untersuchungen typische Blutbefund vorliegt. In wenigen Tagen führt dieser Zustand zum Tode.

Die Autopsie ergiebt neben Veränderungen, die als Folgen des anaemischen Zustandes betrachtet werden können, als wichtigsten Befund multiple lymphamatöse Geschwülste und diffuse lymphoide Infiltration des Knochenmarks in den Rippen, dem Sternum und den Wirbelkörpern.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Tumoren des Knochenmarks die Ursache der bei dem Kranken aufgetretenen, erst in den letzten Lebenstagen charakteristischer hervortretenden Symptome gewesen sind. Wir müssen darum, wenn wir unseren Fall im klinischen System rubricieren wollen, die Litteratur der Knochenmarksgeschwülste mit ihren klinischen Erscheinungen studieren und suchen, ob andere Fälle mit ähnlichem anatomischen Befunde klinisch in ähnlicher Weise verlaufen sind.

Eine Litteraturübersicht, die Hammer[1]) im Jahre 1894 in Virchows Archiv gegeben hat, erleichtert diese Aufgabe. Wenn die beiden Fälle von Litten[2]) und Waldstein[3]), entgegen der Zusammenstellung Hammers,

[1]) Hammer. Primäre sarcomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virch. Arch. 137 p. 200.

[2]) Berliner Klin. Woch. 1877. No. 19 und 20.

[3]) Virch. Arch. 91. p. 12.

hier ausgeschieden werden, weil bei ihnen keine circumscripten Tumoren beschrieben werden, so sind, soweit ich die Litteratur übersehen konnte, im Ganzen 16 Fälle veröffentlicht worden, die mit mehr minder grosser Berechtigung zum Vergleiche herangezogen werden können. Die Titel der Veröffentlichungen stellen eine bunte Liste dar: Osteomalacie[4]), multiple Myelome[5]), Osteosarcome[6]), primäre Sarcomatose des Knochenmarks[7]), maligne Osteomyelitis und sarcomatöse Erkrankungen des Knochenmarks bei perniciöser Anaemie[8]), medullare Pseudoleukaemie[9]), Lymphadenia ossium[10]) und endlich multiples intravasculäres Endotheliom in den gesamten Knochen des Skelettes[11]).

Diese Verschiedenheit der Benennungen giebt wohl den kürzesten Hinweis auf die Verschiedenheit der

[4]) Fall von Macintyre-Bence-Jones citirt nach Kühne, Zeitschrift f. Biol. XIX. 209. Fall von Merkus Doornik s. Kühne, Zeitschr. f. Biologie XIX. 209. Marchand, Sitzungsber. d. ärztl. Vereins Marburg, citirt nach Hammer.

[5]) v. Rusticky, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. III 162. Zahn ebdas. XXII. 1 (1885). Kahler, Ueber das multiple Mylom. Prager med. Woch. 1889. No. 4 und 5 und Huppert ebdas. No. 5.

[6]) Ribbink. Een Geval von Albumosurie. Inaug.-Diss. Amsterdam 1892. — H. Buch. Ein Fall von multipler primärer Sarcomatose etc. Diss. Halle 1873 citiert nach Hammer.

[7]) Wieland. Primäre multiple Sarcome der Knochen, Inaug.-Diss. Basel 1893. — Hammer: Prim. sarcomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber, Virch. Arch. 137. 280. Seegelken: Deutsch. Archiv f. klin. Med. 57. 276 (1897) und Mathes XIV. Congr. f. inn. Med. Wiesbad. 1896. — Rosin: Berl. Klin. Woch. 1897. 1044.

[8]) Grawitz, Virch. Arch, 76.

[9]) Runeberg, Deutsch. Arch. f. Kl. Med. Bd. 33.

[10]) Nothnagel, Intern. Beitr. z. Med. Festschr. f. Virchows 70. Geb. II. 155. Berlin 1891.

[11]) Marckwald, Virch. Arch. 141.

klinischen Bilder, die bei dem gleichen oder ähnlichen Befunde im Knochenmark auftreten. Doch lassen sich bei näherer Betrachtung zwei Kategorieen unterscheiden. Die Fälle der ersten verlaufen langsam, meist Jahre hindurch, unter ausgesprochenen Symptomen von Seiten des Knochensystems, die häufig eine wahre Osteomalacie vortäuschen. Dahin gehören die Fälle von Macintyre und Doornik, bei welchen ein genauerer Sectionsbefund fehlt, die ich aber mit Kahler als Knochenmarks-Erkrankungen ansehe, die von Kahler, Mathes, Seegelken Zahn, Marchand und in einem grossen Teile seiner Symptome der von Marckwald, während die Fälle von Ribbink und von Rusticky durch das Uebergreifen der Knochenmarkstumoren auf andere Gewebe ihr Gepräge erhalten.

Zur zweiten Art rechne ich die Krankheitsbilder, bei welchen anämische Erscheinungen mit fortschreitender Entkräftung in den Vordergrund treten und die meist schneller zum Tode führen, so die Fälle von Grawitz, Runeberg, Nothnagel, Wieland, der klinisch nur sehr kurz beschriebene von Buch, der Rosinsche, über welchen ebenfalls bis jetzt nur eine kurze Mitteilung vorliegt und der hier beschriebene Fall. Die von Hammer und Marckwald beschriebenen Krankheitsbilder möchte ich als Mischformen der beiden Kategorieen ansprechen.

Für die erste Form hat Kahler im Jahre 1889 einen Typus herauszuschälen gesucht, der auch für die später beobachteten Fälle im Wesentlichen zutrifft. Er versucht es namentlich, den Symptomencomplex seines

und in vielen Fällen hohes Fieber, das zuweilen einen eigenartigen, keineswegs aber in den verschiedenen beobachteten Fällen den gleichen Verlauf zeigt.

Das sind unter Umständen die einzigen Symptome, unter welchen diese zweite (Anämie-) Form des Knochenmarks-Tumoren auftritt. In den meisten Fällen ist allerdings dabei auch Schmerzhaftigkeit gewisser Knochen beobachtet worden. Dass dieselbe aber auch fehlen kann, scheint mir deshalb besonders wichtig, weil vielleicht mancher rätselhafte Fall von Anämie auf eine ähnliche Erkrankung zurückzuführen ist und wenigstens auf dem Sektionstisch noch seine Aufklärung finden kann durch eine eingehende Untersuchung der Knochen und des Knochenmarks.

Ueber die Veränderung an den übrigen blutbildenden Organen, Milz und Lymphdrüsen, ist nicht genügend Material vorhanden, um sie bei der Aufstellung des Krankheitsbildes berücksichtigen zu können.

Die geschilderten ausserordentlichen Schwierigkeiten, die die Diagnose „Knochenmarkstumoren" haben kann, sind mit einem Schlage behoben, wenn ein Symptom vorhanden ist, welches bei beiden Formen aber keineswegs in allen Fällen beobachtet worden ist. Das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweisskörpers im Harn.

Ueber die Chemie dieser Substanz wird das, was frühere Beobachter und meine eigenen Untersuchungen haben ermitteln können, im zweiten Teile dieser Arbeit besprochen worden. Hier sei nur erwähnt, dass ihre Anwesenheit im Harne durch folgende einfache Probe ermittelt wird: Der frische, sauer reagierende Harn —

sollte der Harn aus irgend welchem Grunde nicht sauer reagieren, so wird er mit wenigen Tropfen Essigsäure vor der Probe angesäuert — wird langsam bis zum Sieden erhitzt. Bei einer Temperatur von etwa 50° bis 60° erscheint dann eine Trübung oder starke Fällung, die beim weiteren Erhitzen sich vollständig oder zum grössten Teile wieder löst, so dass der siedende Harn völlig klar oder zum mindesten klarer ist als der auf 50°—60° erwärmte. Beim Abkühlen tritt die Trübung wieder auf und bleibt auch unterhalb 50° bestehen. Diese höchst auffallende Eigenschaft des Harns, welche für denjenigen, der zur Untersuchung auf Eiweiss, die Kochprobe macht, kaum zu übersehen ist, findet sich, wie schon erwähnt wurde, in der Litteratur bis jetzt in 6 Fällen verzeichnet. In den 5 ersten war klinisch eine schwere Erkrankung des Knochen leicht zu erkennen, und, wo eine mikroskopische Untersuchung der kranken Knochen stattfand, zeigten sich stets multiple Tumorbildungen im Knochenmarke. Bei dem letztbeschriebenen Falle (Rosin) und in dem vorliegenden war eine Knochenerkrankung intra vitam nicht zu diagnosticieren, und, wenn auch die Analogie auf eine solche Diagnose hinwies, so scheute man sich doch, diesen Schluss zu ziehen.

Ich glaube nach dem Bekanntwerden des Befundes im Rosinschen und meinem Falle, wird man so lange aus der Ausscheidung des Bence-Jonesschen Körpers auf multiple Tumorbildung im Knochenmarke schliessen müssen, bis ein neuer Sektionsbefund uns eines Besseren belehrt. Die regelmässige Coincidenz des Harnbefundes

mit dem Auftreten multipler Tumoren im Knochenmark zwingt doch wohl, wenn auch nicht zu diesem logischen Schlusse, so doch zu solchem praktischen Verhalten.[13])

Es muss sogar die Frage aufgeworfen werden, ob nicht der Bence-Jonessche Körper auch in Fällen, bei welchen sein Vorkommen im Harn nicht erwähnt ist, trotzdem ausgeschieden wurde. Zwei Angaben zum Mindesten können nach dieser Richtung Zweifel erregen. Zahn notiert in seinem ersten Falle „bald mehr, bald weniger Eiweiss", ohne dass die Sektion eine Erkrankung der Nieren ergab, und Runeberg berichtet von einem „stark eiweisshaltigen Harn", wobei die Nieren „im Ganzen wenig verändert" waren.

Beide Veröffentlichungen gehen den Arbeiten von Kühne und Kahler-Huppert, die das Interesse für den Bence-Jonesschen Körper erst wieder erweckten, zeitlich voraus. Aber auch bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse kann die Beobachtung des Bence-Jonesschen Körpers dem Arzte leicht entgehen; denn er wird durch-

[13]) Im 22. Band der Zeitschrift für physiologische Chemie hat Huppert einen älteren Fall, welcher von dem englischen Arzte Byrom-Bramwell beobachtet wurde, auch als Fall von Albumosurie gedeutet. Allein die angeführten Eigenschaften jenes merkwürdigen, krystallinisch aus dem Harn sich ausscheidenden Körpers lassen eine Identität mit dem von Bence-Jones keineswegs wahrscheinlich erscheinen. Die Löslichkeitsverhältnisse (vgl. w. u. nam. das Verhalten gegen Ammonsulfat) sind andere, das Verhalten der Lösung beim Kochen scheint ebenfalls anders zu sein. (Huppert spricht nur von einer Coagulation bei 56° bis 59°) Ich glaube daher von diesem Falle, in welchem bei der Sektion die Knochen nicht untersucht wurden, intra vitam aber kein Anhalt für eine Erkrankung derselben bestand, bei Besprechung der Litteratur Abstand nehmen zu dürfen.

aus nicht immer während der ganzen Dauer des Leidens ausgeschieden. In mehreren Fällen lässt sich aus der Krankengeschichte nur ersehen, dass jener auffallende Eiweisskörper erst nach längerem Bestehen der Krankheit gefunden wurde, ohne dass sein früheres Vorkommen mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Bestimmten Aufschluss geben darüber nur der Fall von Merkus Doornik, in welchem ausdrücklich festgestellt wird, dass „der eigentümliche Eiweissharn sich erst in der Mitte der Krankheit ergab und nach 4—5 Wochen d. h. 3—4 Monate vor dem Tode des Patienten, die Ausscheidung ganz aufhörte oder minimal wurde.“ und der vorliegende Fall. Hier wurde im Harn bei der Aufnahme etwas Eiweiss gefunden, aber die Ausscheidung des Bence-Jonesschen Körpers fand erst später statt.

Nach alledem lässt sich die Frage, ob die Ausscheidung des Bence-Jonesschen Körpers eine ständige Begleiterscheinung der multiplen Tumoren des Knochenmarks ist, auf Grund des vorhandenen Materials noch nicht entschieden. Man wird künftig auf immer erneute Harnuntersuchung in allen Fällen von aetiologisch unklarer Anämie und von nicht typischer Osteomalacie sein Augenmerk zu richten haben. —

Die Entstehung des Bence-Jonesschen Körpers ist noch in vollständiges Dunkel gehüllt. Ich habe versucht, denselben in den sehr geringen Mengen eines Rippentumors nachzuweisen, die mir für die chemische Untersuchung zur Verfügung standen, und mein Befund (s. w. u.) spricht in der That dafür, dass der Körper aus den Tumoren ins Blut gelangt. Doch kann diese Be-

„multiplen Myelom“ gegen den der Osteomalacie abzugrenzen, indem er die folgenden Charaktere als wesentlich hervorhebt: Plötzlich auftretende Schmerzen in den Knochen namentlich des Rumpfskelettes, zuweilen mit fühlbaren stärkeren Auftreibungen oder flachen Erhebungen der äusseren Knochenlamelle. Die Schmerzen erscheinen mit steigender Heftigkeit in kürzer werdenden Intervallen, in welchen der Patient ganz oder nahezu schmerzfrei ist. Sie sind scharf umschrieben, schon bei der Ruhe äusserst heftig und werden durch Muskelbewegungen noch gesteigert. Die befallenen Knochen sind bei leisestem Drucke empfindlich. Allmählich treten Verbiegungen des Rumpfskeletts, spontane Brüche der Rippen und Wirbel, doch keine flexibilitas cerea der Extremitätenknochen wie bei Osteomalacie auf. Als Folgeerscheinungen kommen neuralgische Schmerzen, Paraesthesien und selbst Lähmungen infolge Compressionen, auch viscerale Algien, Präcordialangst, Beklemmungen etc. hinzu. Der Patient magert mehr und mehr ab, wobei die Muskelkraft auffallend lange erhalten bleibt, wird marantisch und geht dann leicht an einer intercurrenten Erkrankung zu Grunde. Milz und Lymphdrüsen sind meist vergrössert. Ueber das Symptom der Albumosurie drückt Kahler sich sehr reserviert aus. Derselbe wird später ausführlich besprochen werden. Fieber fehlt, fehlt entweder vollständig, oder es zeigt wenigsteus keinen charakteristischen Verlauf.

Die lokalen Erscheinungen von Seiten der Knochen bei diesem Krankheitsbilde sind so charakteristisch, dass keine diagnostischen Zweifel darüber herrschen werden, dass

eine Erkrankung des Knochensystems vorliegt. Nur die Differentialdiagnose gegenüber der Osteomalacie kann, wie namentlich der Fall von Seegelken lehrt, unüberwindliche Schwierigkeiten machen, wie denn auch die ersten veröffentlichten Fälle unter dem Namen der Osteomalacie gingen.

Weit schwieriger ist es bei der zweiten Erscheinungsform multipler Tumoren des Knochenmarks zu einer Diagnose zu kommen.

Der hier vorliegende Fall ist für diese Frage ganz besonders lehrreich. Sehen wir von der Albumosurie ab, so bot derselbe nur leichten Icterus, hohes intermittirendes Fieber und in den letzten Tagen die Symptome einer progressiven Anämie. Vergleichen wir damit was noch im Jahre 1895 Marckwald zusammenfassend über die von ihm zusammengestellten*) Fälle sagt: „Das klinische Bild ist in allen Fällen im wesentlichen völlig das gleiche und die einzelnen Abweichungen im Krankheitsbilde, das in der ersten Abhandlung von Buch sich kaum andeutungsweise beschrieben findet, verschwinden mit der genaueren Beobachtung der Einzelfälle so weit, dass die letztbeschriebenen (Nothnagels, Hammers und mein Fall) klinisch ein vollkommen identisches Bild ergeben, in welchem Schmerzhaftigkeit, Anämie und remittierendes Fieber die hervorstechendsten Symptome darstellen.

*) Es werden citiert die Fälle von Busch, Rusticky, Grawitz, Runeberg, Zahn, Kahler, Wieland, Nothnagel, Hammer und sein Fall.

Deformitäten in der Gestalt der Knochen sind, nächst den genannten, das häufigst erwähnte Symptom, dessen Vorhandensein oder Fehlen einen Unterschied indessen nicht bedingen kann, da es auf rein äusserliche Verhältnisse [Massenhaftigkeit der Tumoreinlagerungen, Reaktion des erhaltenen Knochens (Sklerosierung), Dauer der Erkrankung] zurückzuführen ist."

Mir scheint schon für die von Marckwald selbst citierten Fälle namentlich der erste Satz dieses Ausspruchs gewagt, das Urteil im ganzen aber unhaltbar, wenn man auch die älteren Fälle, die mit Albumosurie einhergingen (Macintyre, Doornik) sowie diejenigen von Ribbink, Seegelken, Rosin und meinen Fall mit einbezieht. Marckwald stellt an die Spitze seiner hervorstechenden Symptome die Schmerzhaftigkeit, und in der That nur, wenn diese vorhanden ist, lässt sich ein Uebergang finden von den Fällen, die ich als erste Kategorie zusammengefasst habe, zu denen der zweiten Form. Dieses Symptom fehlt aber gänzlich in meinem Falle bis zum letzten Lebenstage, an welchem die Krankengeschichte die Perkussion des Sternums als empfindlich bezeichnet. Es fehlte übrigens auch in dem Falle von Grawitz.

Ebensowenig bestanden in anderen Fällen die beiden anderen Symptome Anämie und Fieber. Im Gegenteil beide oder eines fehlten nahezu bei allen Kranken, die an der zuerst beschriebenen Form litten.

Im Gegensatz zu Marckwald möchte ich vielmehr behaupten: Nur die pathologisch-anatomische Untersuchung, von der allerdings Marckwalds sowohl, wie

Hammers und Wielands Arbeiten ausgehen, hat es ermöglicht, recht verschiedenartige Krankheitsbilder unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt zu bringen. So wichtig das für das Verständnis dieser Krankheitsprozesse sein oder werden mag, so wichtig scheint es andrerseits für die Diagnose zu sein, gerade die extremsten Gegensätze hervorzuheben, die in diesem pathologisch-anatomisch einheitlichen Krankheitsbilde auftreten können. Uebergangsstadien und Mischformen werden sich dann genügend finden.

Von diesem Gesichtspunkt aus möchte ich als hauptsächlichstes Symptom der zweiten Kategorie die Anämie bezeichnen, die in den Fällen Grawitz, Runeberg, Nothnagel, Hammer und in einem durch Blutuntersuchung konstatiert, in andern wenigstens in der Krankheitsgeschichte oder dem Sektionsprotokoll vermerkt ist. Dabei scheint der mikroskopische Befund kein besonders charakteristischer zu sein. Nach den wenigen vorliegenden Beobachtungen ist die Zahl der roten Blutkörperchen mehr weniger stark vermindert, die der weissen um ein geringes vermehrt, typische Formen, insbesondere die Megaloblasten, deren Auftreten nach Ehrlich ein Symptom der perniciosen Anämie im engeren Sinne bilden, fehlen.

Wie bei anderen schweren Anämien sind zuweilen schon intra vitam Folge- oder Begleiterscheinungen der Blutkrankung wahrzunehmen, wie Oedeme und Hämorrhagien, Retinalblutungen, Zahnfleischblutungen.

Stets geht mit der Anämie eine auffallende Schwäche und Abgeschlagenheit, die mit dem sonstigen Mangel von Symptomen in Widerspruch zu stehen scheint, einher

Urometers ergab einen Niederschlag, der $^1/_4$—$^1/_2$ $^0/_{00}$ Eiweiss entsprechen würde.

Der mit Tierkohle geklärte Harn zeigte schwache Linksdrehung (0,2—0,3 $^0/_0$ Zucker entsprechend), welche nach dem Aussalzen mit Ammonsulfat verschwand.

b. Isolierung des Bence-Jonesschen Körpers aus dem Harn und Eigenschaften desselben.

Die täglichen Harnportionen wurden mit dem $1^1/_2$ bis 2fachen Volumen 96 $^0/_0$igen Alkohols gefällt, wobei die Prüfung des Filtrats ergab, dass der gesamte Bence-Jonessche Körper sich im Niederschlag befand. Nach ein- oder mehrtägigem Stehen wurde die klare alkoholische Schicht abgehebert, der Niederschlag abfiltriert und mit 95 $^0/_0$igem, dann absolutem Alkohol und Aether gewaschen. Die Filter wurden an der Luft getrocknet, wobei sich die Substanz etwas dunkler färbte, der Niederschlag vom Filter entfernt und gepulvert im Essiccator getrocknet.

Die so erhaltene Substanz (Roh-Albumose) war, wie es die früheren Beobachter schon angegeben haben, in kaltem und auch heissem Wasser sehr wenig löslich, löste sich dagegen zum grossen Teile leicht, wenn man dem siedenden Wasser einige Tropfen Sodalösung zusetzte. Der Trockenrückstand dieser Lösung enthielt eine nicht unbeträchtliche Menge Phosphor, und es galt nun die Frage zu entscheiden, ob dieser Phosphorgehalt von einer Verunreinigung durch andere Eiweisskörper herrührte, oder ob er dem Bence-Jonesschen Körper selbst zukäme.

Das Verhalten des frischen Harnes gegen Essig-

säure hatte die Anwesenheit eines Nucleoalbumins wahrscheinlich gemacht, und ich suchte deshalb zunächst dieses durch Zusatz von sehr verdünnter Salzsäure in der Kälte auszufällen. Noch ehe die neutrale Reaktion gegen Lacmuspapier erreicht war, erfolgte eine Trübung, die sich zu Flocken zusammenballte. Die Flocken liessen sich leicht abfiltrieren und das klare Filtrat blieb auf weiteren Säurezusatz zunächst völlig klar. Erst nachdem die Lösung etwas angesäuert war, begann nunmehr der Bence-Jonessche Körper auszufallen. Da die Bemühungen, beim Abfiltrieren von diesem Niederschlag zu einem klaren Filtrat zu gelangen, vergeblich waren, wurde die Lösung samt dem Niederschlag mit wenig Alkohol versetzt. Der Niederschlag, der sich jetzt gut absetzte, wurde abermals unter Zusatz von etwas Soda in heissem Wasser gelöst und die fractionierte Säurefällung nochmals wiederholt. Der Niederschlag, der beim zweiten Male mit Alkohol erhalten wurde, erwiess sich beim Schmelzen einer beträchtlichen Menge mit Soda und Salpeter als phosphorfrei. Die Operationen, welche mit der Roh-Albumose vorgenommen wurden, sind so wenig eingreifende, dass ich daraufhin glaube behaupten zu dürfen, dass der Phosphorgehalt dem Bence-Jonesschen Körper selbst nicht zukommt, sondern von einer Verunreinigung desselben durch ein Nucleoalbumin oder einen ähnlichen Körper herrührt. Damit wird auch die Annahme von Mathes, wonach der Bence-Jonesche Körper als eine „Nucleoalbumose“ aufzufassen ist, hinfällig. Diese Annahme muss übrigens wohl schon nach den Angaben, die Neumeister, in dessen Laboratorium

die Untersuchungen von Mathes angestellt wurden, in der zweiten Hälfte seines Lehrbuchs macht, als wiederlegt bezw. zurückgenommen betrachtet werden.

Der nach der beschriebenen Methode phosphorfrei erhaltene Niederschlag wurde unter Zusatz von wenig Soda gelöst, dialysiert, bis im Dialysat kein Chlor mehr nachweisbar war. Die im Dialysator enthaltene Lösung welche ganz schwach alkalisch reagierte, gab mit Alkohol keine Fällung. Es mussten erst zwei Tropfen etwa 1%ige Salzsäure zugesetzt werden, um eine Fällung zu erhalten. Der Niederschlag wurde sorgfältig erst mit 95%igen dann mit absolutem Alkohol und Aether ausgewaschen und im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtsconstanz getrocknet.

Eine Aschebestimmung, die wegen Mangels an Material nur an 0,1 g Substanz ausgeführt werden konnte, ergab einen Aschegehalt von 0,2%.

Bei einer Stickstoff-Bestimmung nach Dumas gaben 0,2033 g im Vacuum getrocknete Substanz 27,6 ccm N bei 738,5 mm Druck und 13°. Der Stickstoffgehalt betrug also 15,59%.

Neumeister[14]) fand bei seiner nach anderer, in seinem Lehrbuch ausführlich beschriebenen Methode gereinigten Substanz 15,55 %. Die Zahlen der übrigen Autoren können zum Vergleich nicht herangezogen werden, weil die nötigen Operationen zur Reinigung der Alkoholfällung unterblieben.

[14]) Neumeister. Lehrb. d. physiol Chemie, II. Aufl. p. 806.

Die Eigenschaften des gereinigten Körpers fand ich mit den von Neumeister beschriebenen fast in allen Punkten übereinstimmend, so dass ich dieselben mit seinen eignen Worten hier beschreiben kann.

„Die gereinigte und trockene Bence-Jonessche Albumose löst sich in reinem oder kochsalzhaltigem Wasser kaum in der Kälte, nur sehr schwer beim Erwärmen, selbst nach Zusatz von Essigsäure, reichlich und schnell dagegen in heissem Wasser, falls man einige Tropfen Soda hinzufügt. Auch im letzteren Fall bleibt die Lösung beim nachfolgenden Neutralisieren vollkommen klar, insofern genügende Mengen Wasser vorhanden sind.

Vermeidet man dagegen das Trocknen der Substanz, so löst sie sich, wie schon oben angedeutet wurde, in erheblicher Menge auch in kaltem destillirtem Wasser auf, wenn schon bei weitem nicht so reichlich wie die bekannten wasserlöslichen Verdauungsalbumosen. Andererseits macht eine längere Berührung mit absolutem Alkohol die Albumose für neutrale Lösungsmittel ganz unzugänglich. Man muss in diesem Falle zur Erzielung einer Lösung etwas Soda verwenden.“

Durch Erwärmen der neutralen salzfreien oder mässig salzhaltigen sowie der angesäuerten salzfreien Lösungen ist bei keiner Temperatur eine Congulation zu erzielen. Hierzu ist unbedingt die gleichzeitige Gegenwand einer gewissen Menge von Salz sowie von etwas Säure erforderlich.

Erfüllt man diese Bedingungen, so verhält sich die Albumoselösung genau wie der ursprüngliche Harn, doch

hauptung bei der minimalen Substanzmenge, die zur Untersuchung kam, nur mit einiger Reserve aufgestellt werden.

Mit Sicherheit liess sich dagegen in dem aus dem Herzen entnommenen Blute und der Ascitesflüssigkeit der Bence-Jonesschen Körper nachweisen, was bisher nicht gelungen war.

Die Anwesenheit einer solchen Albumose im Blut — denn als Albumose charakterisiert sich die Substanz — dürfte für den Organismus nicht gleichgültig sein nach den Erfahrungen, welche bei der intravenösen und subcutanen Einführung ähnlicher Körper an Tieren gemacht worden sind.

Ich habe die Wirkung des Bence-Jonesschen Körpers auf die Blut-Gerinnung geprüft und gefunden, dass eine intravenöse Injektion von 0,8 g Roh-Albumose (Alkoholfüllung aus dem Harn) pro Kilo Tier bei einem Hunde etwa in derselben Weise die Gerinnung des Blutes aufhob wie die der gleichen Menge Witteschen Peptons. Auch die narkotisierende Wirkung und die Erniedrigung des Blutdruckes waren deutlich zu bemerken.

Im Harn des Tieres erschien der Körper nicht unverändert wieder. Derselbe gab vielmehr keine Füllung, wenn er mit Ammonsulfat übersättigt wurde, dagegen zeigte das Filtrat vom überschüssigen Ammonsulfat eine ausserordentlich starke Biuretreaktion. Es findet also im Organismus des Hundes eine weitgehende Hydratation des injicierten Eiweisskörpers statt, mindestens bis zu Deuteroalbumose wahrscheinlich aber bis zum Pepton im Sinne Kühnes, wie das auch für andere Albu-

mosen von Neumeister nachgewiesen wurde. Im menschlichen Organismus findet diese Hydratation offenbar nicht statt, denn es konnten auch nicht neben dem Bence-Jonesschen Körper Deuteroalbumose oder Pepton nachgewiesen werden.

Die zahlreichen Untersuchungen aus dem Jenenser physiologischen Institut und der Jenenser Klinik über die fiebererregenden Eigenschaften der Albumosen und das Vorkommen von Albumosen bei fieberhaften Krankheiten legten weiterhin den Gedanken nahe, das rätselhafte Fieber bei den beschriebenen Krankheitsbildern mit dem Auftreten des Bence-Jonesschen Körpers in Zusammenhang zu bringen. Aber eine vergleichende Durchsicht der Litteratur genügt, um sich zu überzeugen, dass das Fieber nicht mit der Ausscheidung des Bence-Jonesschen Körpers parallel geht, dass sich also in diesem Falle die Spekulation vom Boden der Thatsachen entfernen würde.

Ueber die pathologisch-anatomische Natur der Geschwülste, die den verschiedenen Krankheitsbildern zu Grunde liegen, kann ich im Wesentlichen auf die ausführlichen Arbeiten von Wieland, Hammer, und Marckwald verweisen, welche die Litteratur nach dieser Richtung eingehend kritisch besprechen. Wie die oben im Einzelnen mitgeteilte mikroskopische Untersuchung zeigt, handelt es sich im vorliegenden Falle um ein Lymphom oder Lymphosarcom des Knochenmarks, das durch die Compacta hindurch bis auf das Periost übergreift. Was das Knochengewebe selbst angeht, so beherrscht an den untersuchten Präparaten die Zerstörung

und Resorption der Knochensubstanz das Bild, doch ist an einzelnen Stellen auch Knochenneubildung wahrnehmbar, wie sie namentlich Hammer beschrieben hat. Bilder, welche dem von Marckwald wiedergegebenen und als Endotheliom gedeuteten entsprechen, liessen sich in keinem Schnitte auffinden. Uebrigens scheint die Verschiedenheit der anatomischen Struktur der Tumoren, welche Marckwald annimmt — Rundzellensarkome einerseits, Endotheliome andererseits — den klinischen Verlauf nicht wesentlich zu beeinflussen.

Eine Bemerkung zur Therapie der Erkrankung dürfte zum Schlusse vielleicht noch am Platze sein. Zahn hat bereits auf die Aehnlichkeit der Knochenmarkstumoren mit den Billrothschen malignen Lymphomen und auf die günstige Beeinflussung dieser durch die Arsentherapie hingewiesen. Vielleicht wäre ein Versuch auch gegen unsere Erkrankung Arsen anzuwenden, in künftigen Fällen angebracht.

II. Chemischer Teil.

a. Verhalten des frischen Harnes.

Der Harn reagiert frisch und auch nach mehrstündigem Stehen im offenen Glase stark sauer. Er ist fast völlig klar, erst nach eintägigem Stehen bildet sich ein Sediment von harnsauren Salzen und wenig oxalsaurem Kalk. Sedimente, welche aus dem Bence-Jonesschen Körper bestanden, wie solche von Kühne und Mathes beschrieben sind, wurden nie beobachtet.

Ohne Zusatz erhitzt zeigt der Harn bei 55° eine Trübung, die bei etwa 62° am stärksten wird, dann bis zur Temperatur von 74° abnimmt, aber selbst beim Kochen nicht ganz verschwindet. Beim Abkühlen auf Zimmertemperatur trübt sich der Harn wieder stärker.

Auf Zusatz von Salpetersäure in der Kälte tritt eine starke Trübung ein, die beim Stehen zunimmt, so dass sich Flocken zu einem ansehnlichen Bodensatz zusammenballen. Beim Erwärmen lösen sich dieselben, der Harn wird fast ganz klar unter Annahme einer dunkleren Färbung. Beim Abkühlen erscheint der Niederschlag wieder.

Beim Neutralisieren des Harns mit Alkali tritt keine Trübung auf, ebenso wenig beim Einleiten von Kohlensäure.

Schwaches und namentlich stärkeres Ansäuern mit Essigsäure bewirkt eine Trübung. Die Trübung rührt offenbar von einem Gehalt von Nucleoalbumin her, welcher in den meisten früheren Fällen nicht beobachtet worden ist, und welcher geringe Abweichungen gegenüber den von Kühne angeführten Reactionen des von ihm beobachteten Harnes bedingt. In allem Wesentlichen stimmen die Eigenschaften der beiden Urine so sehr überein, dass ich auch für meinen Fall auf die Schilderungen Kühnes verweisen kann.

Nur war der Gehalt des Harnes an dem Bence-Jonesschen Körper im vorliegenden Falle sehr viel geringer als in den sämtlichen früher beobachteten. Eine orientierende Bestimmung mit Hülfe des Esbachschen

kann der Coagulationspunkt je nach dem Gehalt der Lösung an Salz und Säure sehr erheblich schwanken (zwischen 40—60°), was übrigens auch am Harn zu beobachten ist.

Die zwischen 40—60° coagulierenden Lösungen des vom Phosphor befreiten Körpers werden beim Kochen vollkommen klar, so dass die Trübung, die der Harn bei höherer Temperatur noch zeigte, wohl ebenfalls auf coaguliertes Nucleoalbumin und nicht auf Serum-Albumin zu beziehen ist.

Den hauptsächlichsten Eiweissreagentien gegenüber verhält sich der Bence-Jonessche Körper folgendermassen:

Natronlauge und Kupfersulfat: Starke Biuretreaktion.

Millons Reagenz: mässig intensive Rotfärbung.

Tannin, Pikrinsäure, Esbachs Reagenz: Fällung.

Gesättigte Kochsalzlösung: die ersten Tropfen bewirken keine Fällung in der Kälte, mit Zusatz einer grösseren Menge tritt eine Fällung schon in der Kälte ein, die beim Erwärmen intensiver wird und beim Kochen nicht verschwindet.

Verhalten gegen Essigsäure und wenig Kochsalz ist bereits beschrieben.

Essigsäure und Ferrocyankalium: In der Kälte Fällung, die sich beim Erwärmen löst und beim Abkühlen wiederkehrt.

Salpetersäure und andere Mineralsäuren: In der Kälte Fällung, die sich beim Kochen löst unter Annahme einer dunkleren Färbung.

In etwa 50—60% Alkohol ist die reine Substanz beträchtlich löslich.

Der Körper zeigt also in den meisten seiner Reaktionen so grosse Aehnlichkeit mit den Verdauungs-Albumosen, dass man ihn wohl ebenfalls als Albumose ansprechen darf. Er unterscheidet sich von den bekannten Albumosen einerseits durch sein eigenartiges Verhalten beim Erhitzen mit Salz und Säure, andererseits durch seine Veränderung beim Kochen mit verdünnter Natronlauge. Kocht man ihn nämlich mit Natronlauge, so wird die alkalische Lösung nunmehr durch Neutralisation fällbar. Kühne hat diesen Vorgang Albumosatbildung genannt. Die Veränderung scheint übrigens keine sehr weitgehende zu sein. Denn bringt man das Neutralisationspräcipitat durch Zufügung von etwas überschüssiger Säure wieder in Lösung, so kann man beim Erwärmen wieder die charakteristischen Eigenschaften, Coagulation mit folgender Lösung, wahrnehmen.

Um dem Bence-Jonesschen Körper im Gebiete der Albumosen eine festere Stellung anweisen zu können, wurden die Fällungsgrenzen für Ammonsulfatlösung nach dem Hofmeisterschen Verfahren bestimmt, bezüglich dessen Einzelheiten auf die Arbeit von Pick[15]. verwiesen werden muss.

Hier seien nur kurz die angewandte Methode nach Picks eignen Worten beschrieben und in derselben Weise wie in seiner Arbeit die Resultate, welche mit einer 1%igen Lösung der Bence-Jonesschen Albumose erhalten wurden, zusammengestellt.

Die Versuchsanordnung war derart gewählt, dass

[15]) Zeitschr. f. phys. Chemie, XXIV. 246.

mittelst Buretten allemal ein bestimmtes Volumen der Albumose-Lösung mit einer gleichmässig zunehmenden Menge des gesättigten Salzes gefällt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 10 ccm ergänzt wurde. Die dabei eingehaltene Reihenfolge war: Albumoselösung, Wasser und Ammonsulfat. Die Concentration, bei der die erste bleibende Trübung eintrat, wurde als untere Fällungsgrenze bezeichnet. Die Proben wurden, nachdem das Salz durch Hin- und Herfliessenlassen in der Eprouvette gleichmässig verteilt worden war, gewöhnlich ungefähr $^1/_2$ Stunde stehen gelassen und dann durch ein doppeltes Filter filtriert. Zuweilen genügte $^1/_2$ Stunde nicht zum vollständigen Ausfällen, und es mussten die Proben durch mehrere Stunden stehen, bevor sie auf das Filter gebracht werden konnten. Das klare Filtrat wurde dann auf einen etwa noch nicht ausgefällten Rest der Fraktion mit 0,2 ccm Salzlösung geprüft. Dabei zeigte das zuerst vollständig klar gebliebene Filtrat die beendigte Ausfällung — die obere Fällungsgrenze der Fraktion — an.

Tabelle.

1 % Albumose-Lösung	Wasser	Gesättigte Ammonsulfat-Lösung	Salzfällung	Verhalten des Filtrats mit 0,2 ccm Ammonsulfat	Bemerkung
2	7	1	Keine Trübung		
2	6	2	Geringe Trübung		Untere Fällungsgrenze
2	5,8	2,2	Deutliche Trübung	Starke Trübung	
2	5,6	2,4	Trübung	„	
2	5	3	„	„	
2	4,8	3,2	Fällung		
2	4,6	3,4	„	„	
2	4,4	3,6	„	„	
2	4,2	3,8	„	schwache Trübung	
2	4	4	„	bleibt klar	Obere Fällungsgrenze

Das letzte Filtrat giebt selbst beim Uebersättigen mit Ammonsulfat keine Fällung mehr.

Die Fällung beginnt also, wenn man zu 2 ccm einer 1 %igen Lösung der Albumose 2 ccm gesättigte Ammonsulfatlösung hinzusetzt, sie ist vollendet, wenn man 4 ccm zugefügt, wobei stets die Gesamtflüssigkeit auf 10 ccm mit Wasser aufgefüllt wird. Pick fand für die Fraktion seines Albumosen-Peptongemisches, welche die primären Albumosen enthielt, bei Anwendung einer 5 %igen Lösung, die Fällungsgrenzen 2,6 und 4,4.

Durch ihr Verhalten dem Ammonsulfat gegenüber erweist sich also die Bence-Jonessche Albumose als den

primären Verdauungsalbumosen nahestehend und zugleich lässt sich daraus entnehmen, dass keine Deuteroalbumosen derselben beigemengt sind. Dagegen zeigt sie von jeder der bekannten primären Verdauungsalbumosen auch wieder wesentliche Verschiedenheiten, wie Neumeister mit Recht hervorhebt. Sie bleibt bei der Dialyse vollkommen klar in Lösung; das unterscheidet sie von der Heteroalbumose, mit welcher Huppert sie zu identificieren geneigt ist. Gegenüber der Protalbumose zeigt sie wesentlich andere Lösungsverhältnisse und das durchaus abweichende Verhalten gegen Natronlauge.

Auch unter die Histon-ähnlichen Körper ist die Bence-Jonessche Albumose nicht einzureihen. Denn ihr fehlt das wesentliche Charakteristikum der Histone: die Fällbarkeit aus schwach saurer Lösung durch einen Ueberschuss von Ammoniak.

So bleibt denn nichts übrig, als diesem merkwürdigen Körper bei den heutigen Einteilungsprincipien der Eiweisskörper vorerst seine Sonderstellung im System zu bewahren. Zweckmässig dürfte dem auch bei der Benennung Ausdruck gegeben werden. Man sollte darum nicht in Fällen wie den erörterten schlechtweg von Albumosurie, sondern von Bence-Jonesscher Albumosurie reden.

Ueber den neben der Bence-Jonesschen Albumose im Harn vorhandenen phosphorhaltigen Körper kann ich wegen Mangels an vorliegendem Material nur wenig aussagen.

Die Angaben von Mathes[16]), dass sich bei längerer Pepsinverdauung aus der unreinen Albumose ein phosphorhaltiger Körper abspalten lasse, der in absolutem Alkohol löslich sei und sowohl die Millonsche als die Biuretreaktion gebe, veranlassten mich 3 g der Roh-Albumose einer 48stündigen Verdauung mit frisch bereitetem Glycerin-Pepsin zu unterwerfen. Ich erhielt dabei einen geringen phosphorhaltigen Rückstand, der sich aber nach dem Abfiltrieren, Auswaschen der Säure und Trocknen an der Luft in absolutem Alkohol nicht löste, sondern sich wie ein gewöhnliches, aus Nucleoalbumin durch Pepsinverdauung abgespaltenes Nuclein verhielt, das offenbar von dem Farbstoff der Lösung noch etwas adsorbiert hatte. Ich konnte also für meinen Fall die Mathessche Wahrnehmung nicht bestätigen.

c. Verhalten der Bence-Jonesschen Albumose bei intravenöser Injection.

Einem 6 kg schweren Hunde wurde in Morphium-Narkose die Arteria und Vena femoralis dextra freigelegt, und in beide Gefässe Canülen eingebunden. Mittelst einer Spritze wurde innerhalb zwei Minuten die Lösung von 5 g Roh-Albumose in 75 ccm verdünnter Sodalösung in die Vene injiciert. Die Wirkung auf die Blutgerinnung wurde an Blutproben, welche zu den aus folgender Tabelle ersichtlichen Zeiten aus der Arterie entnommen wurden, geprüft.

[16]) Mathes: Ueber Eiweisskörper im Harn bei Osteomalacie, XIV. Congr. f. inn. Med., Wiesb. 1896.

Versuchsprotokoll vom 26. I. 98.

10^{36}. Normales Blut (Probe I) entnommen. Geronnen nach 12 Min. 10^{41}—^{43}. Albumose injiciert.

10^{42}	Probe	II	entnommen,	zeigt nach 20 Min. ein leichtes Gerinnsel aber bleibt im Ganzen flüssig.
10^{44}	„	III	„	
10^{47}	„	IV	„	
10^{50}	„	V	„	Sämmtliche Blutproben sind am dritten Tage noch flüssig.
10^{59}	„	VI	„	
11^{13}	„	VII	„	VII—IX zeigten sich nach etwa einer halben Stunde leichte Gerinnsel.
11^{31}	„	VIII	„	
11^{47}	„	IX	„	

Sofort nach der Injection trat eine tiefe narkotische Wirkung ein, wie nach den Injectionen von Witteschem Pepton. Das starke Absinken des Blutdrucks war an dem Ausfliessen des Blutes aus der Arterie zu erkennen.

Die Wirkung der Bence-Jonesschen Albumose ist also derjenigen des Witteschen Peptons ganz ähnlich. Der Hund erholte sich von der Operation und Injection innerhalb 2 Tagen vollständig. Im Harn, welcher in den nächsten 24 Stunden gelassen wurde, fehlte die Bence-Jonessche Albumose; er gab, mit Ammonsulfat gesättigt, keinen Niederschlag, dagegen zeigte das Filtrat eine sehr starke Biuretreaction.

d. Untersuchung von Tumormasse, Blut und Ascitesflüssigkeit auf die Anwesenheit der Bence-Jonesschen Albumose.

Von der Tumormasse, welche aus einer nicht zur histologischen Untersuchung benutzten Rippe ausgeschält werden konnte, war nur so wenig zu erhalten, dass der

Versuch einer Isolierung des Körpers von vorneherein aufgegeben wurde. Ich begnügte mich damit nachzuweisen, dass ein in Wasser löslicher Körper in der Masse vorhanden war, der etwa die Congulationstemperatur des gesuchten Körpers hatte und Albumosenreaction ergab.

Die Tumormasse, der etwas anscheinend normales Knochenmark beigemengt war, wurde mit Sand gut verrieben und bei Zimmertemperatur unter Zusatz von etwas Thymol 24 Stunden mit Wasser extrahiert. Die Lösung wurde dreimal durch dickes Filtrirpapier filtriert und ging beim drittenmal nur schwach opalescierend (wohl infolge des Thymolzusatzes) durchs Filter. Zu dieser Lösung wurden zwei Tropfen verdünnter Essigsäure, so dass sie schwach sauer reagierte, und 1 ccm 5% Kochsalzlösung zugesetzt. Die Flüssigkeit wurde in einem Apparat, wie man ihn im Laboratorium zur Schmelzpunktbestimmung benutzt, erwärmt. Bei 38 - 40° trat eine deutliche Trübung auf. Ob dieselbe später sich aufhellte liess sich nicht konstatieren, weil bei 70° etwa eine neue stärkere Trübung hinzukam, die von der Coagulation der übrigen Eiweisskörper herrührte. Das Filtrat von dem Coagulum zeigen deutliche Biuretreaction, was indessen nach den Neumeisterschen Erfahrungen über das Entstehen von Albumosen beim Kochen von Eiweisslösungen nicht beweisend ist.

Bei einem Controlversuch mit ungefähr eben so viel gesundem Mark aus einer menschlichen Rippe erhielt ich keine Trübung bei so niedriger Temperatur. Aber es wird doch wohl grösserer Mengen eines Knochen-

marktumors bedürfen, um die Frage definitiv zu entscheiden.

Die Ascitesflüssigkeit und das Blut, wovon grössere Mengen zur Verfügung waren, wurden zunächst mit Alkohol gefällt und mehrere Tage unter Alkohol stehen gelassen. Der Niederschlag wurde mit kaltem Wasser extrahiert. Um die in Lösung gegangenen übrigen Eiweisskörper zu entfernen, wurde die Lösung mit Essigsäure schwach angesäuert und bis zum Sieden erhitzt. War die Bence-Jonesschen Albumose vorhanden, so musste hierbei, da etwas Salz aus der Alkoholfällung mit in Lösung war, die Coagulation zwischen 40°—60° treten, bei weiterem Erhitzen Lösung und in der Kälte wieder Ausscheidung erfolgen. Es wurde deshalb zunächst nur konstatiert, dass bei 45° die Lösung sich beträchtlich trübte; nachdem dann die Flüssigkeit, in der alles Eiweiss coaguliert war, heiss mehrmals filtriert war, schied sich aus dem anfangs klaren Filtrat, das Biuretreaktion gab, beim Erkalten die Bence-Jonessche Albumose teilweise aus, die bei Kochen und Abkühlen wieder in der üblichen Reihenfolge Coagulation, Lösung und Wiederausscheidung zeigte und an den beschriebenen Reaktionen zu erkennen war.

Es ist mir zum Schluss eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Lichtheim für die gütige Ueberlassung des klinischen Materials sowie für sein reges Interesse an dieser Arbeit und meinem verehrten Chef, Herrn Geheimrat Jaffe für die unausgesetzte Teilnahme an der chemischen Bearbeitung des Falles meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Thesen.

1. Die Lehre von der Bildung der Antitoxine aus den Toxinen entbehrt der ausreichenden Begründung.
2. Zur Prüfung auf Eiweisskörper im Harn ist neben der Kochprobe mit Essigsäure stets auch die Hellersche Ringprobe anzustellen.

Vita.

Geboren wurde ich, Alexander Ellinger zu Frankfurt am Main am 17. April 1870 als Sohn des verstorbenen Kaufmannes Philipp Ellinger.

Ich besuchte das städtische Gymnasium meiner Vaterstadt vom Jahre 1878—1887 und widmete mich zunächst naturwissenschaftlichen Studien auf den Universitäten Berlin und Bonn. Praktisch arbeitete ich in den chemischen Laboratorien der Herren Professoren A. W. von Hofmann (†), August Kekulé (†) und H. Landolt.

Am 1. Juli 1892 wurde ich von der philosophischen Facultät zu Berlin auf Grund der Dissertation: „Ueber einige Condensationsproducte aus Amidoacetal" zum Dr. phil. promoviert.

Vom 1. October 1892 bis 1. October 1893 genügte ich in München meiner Militärpflicht und beschäftigte mich später an der dortigen Universität bis zum Herbst 1895 mit medizinischen Studien.

Am 29. October 1894 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Im Herbst 1895 siedelte ich nach Strassburg über, wo ich während des Sommer-Semesters 1897 die ärztliche Staatsprüfung ablegte.

Während meiner medizinischen Studienzeit beschäftigte ich mich mit wissenschaftlichen Untersuchungen in den Instituten des Herrn Prof. Dr. Carl von Voit in München und der Herren Prof. Dr. O. Schmiedeberg und F. Hofmeister in Strassburg.

Seit November 1897 bin ich am hiesigen Universitäts-Laboratorium für medizinische Chemie und experimentelle Pharmakologie als Assistent des Herrn Prof. Dr. M. Jaffe thätig.

Meine akademischen Lehrer während meiner medizinischen Studienzeit waren:

In München: die Herren

Rüdinger (†), v. Kupffer, v. Voit, Hertwig, v. Ziemssen, Bauer, Klaussner, Angerer, Bollinger, Sehmaus, Moritz, Amann und F. Voit.

In Strassburg: die Herren

v. Recklinghausen, Naunyn, Madelung, W. A. Freund, Fürstner, Laqueur, Schmiedeberg, Hofmeister, Forster Kohts, Cahn, Bayer, Levy, H. Freund, Gerhardt, und Siegert.

Allen diesen Herren gilt mein herzlicher Dank.